

Aus der Universitäts-Frauenklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. Thomsen

Bestimmung von Corticosteroiden in der menschlichen Placenta

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von Ruth Preußner aus Bielefeld

Mainz 1965

Aus der Universitäts-Frauenklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. Thomsen

Bestimmung von Corticosteroiden in der menschlichen Placenta

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von Ruth Preußner aus Bielefeld

Mainz 1965

Dekan: Prof. Dr. med. Kortling
Referent: Prof. Dr. med. Stark
Korreferent: Prof. Dr. med. Thomsen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I n h a l t s v e r z e i c h n i s .

1. Einleitung	Seite
Nebennierenrindenhormone	2
Einteilung der Nebennierenrindenhormone	2
Wirkung auf den Stoffwechsel	3
Corticoidbestimmungen bei Gravidität	4
Corticoidausscheidung bei Morbus Addison	5
Corticoidausscheidung bei Morbus Cushing	8
Versuche an adrenaletomierten Tieren	10
Corticoidbestimmungen während des Partus	11
Corticoidbestimmungen bei Gestosen	12
Steroidbildung in der Plazenta	13
Corticoidbestimmungen in der menschlichen Plazenta	15
Corticoidbestimmungen in der Tierplazenta	16
Steroidgehalt der Nebennieren	16
2. Methode zur Bestimmung von Corticoiden	
in der menschlichen Plazenta	18
3. Ergebnisse	26
4. Diskussion	30
5. Zusammenfassung	34
6. Literaturverzeichnis	35
7. Lebenslauf	45

E i n l e i t u n g.

Schon 1934 bemerkten WINTERSTEINER et al.(62) die le-
benserhaltende Aktivität von Nebennierenextrakten nach
Adrenalektomie.1953 gelang REICHSTEIN (38),SIMPSON,
TAIT,WETTSTEIN et al.(45,46) die Kristallisation,Rein-
darstellung und Strukturaufklärung des Aldosteron.
NEHER und WETTSTEIN (30,31) gelang 1956 die Isolation
weiterer Steroide aus der Nebennierenrinde.Bis heute
konnten über 40 verschiedene Steroide aus der Neben-
nierenrinde isoliert werden,von denen aber nur einige
eine bemerkenswerte biologische Aktivität aufweisen.
Von Cortison,Cortisol,Corticosteron,Dehydrocorticoste-
ron,Cortexon und Cortexolon konnte eine substituieren-
de Wirkung im Überlebenstest an adrenalektomierten
Tieren festgestellt werden.(SWINGLE,REMINGTON,DRILL,
KLEINBERG (56)).

Zunächst wurden die Nebennierenrindenhormone in Mine-
ralo- und Glucocorticosteroide eingeteilt,je nach ih-
rer Wirkung auf den Mineralstoffwechsel und den Koh-
lenhydratstoffwechsel.Heute ist aber bekannt,daß alle
Corticosteroide auf den gesamten Stoffwechsel Einfluß
haben und es sich nur um quantitative Wirkungsunter-
schiede handelt.(GROSS (14)).

Die heutige Einteilung der Corticosteroide erfolgt
auf Grund ihrer Strukturformel.Bei den Nebennierenrin-
denhormonen handelt es sich um Steroide mit 21 C-At-
om.

men, von denen die meisten am C_{11} ein Sauerstoffatom aufweisen, wie Cortison, Cortisol, Corticosteron, 11-Dehydrocorticosteron und Aldosteron. Desoxycorticosteron enthält am C_{11} kein Sauerstoffatom. Cortison und Cortisol haben außerdem am C_{17} ein Sauerstoffatom.

Bei dem Einfluß der Corticosteroide auf den Mineralstoffwechsel steigt die Wirkung in folgender Reihe: Cortison, Cortisol, Corticosteron, Cortexon, Aldosteron. Als wichtigster Vertreter der Mineralocorticoide ist heute das Aldosteron anzusehen. Sein Einfluß auf den Elektrolythaushalt beträgt gegenüber Cortison etwa das 1000 fache. (FRUTON und SIMMONDS (13)).

Die Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel verläuft in umgekehrter Reihenfolge, wobei Cortison eine etwa dreimal so starke Wirkung hat wie Aldosteron. (SPEIRS, SIMPSON, TAIT (48)).

Die Wirkung der Corticosteroide auf den Kohlenhydratstoffwechsel erstreckt sich vorwiegend auf eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels und eine Glycogenspeicherung in der Leber. Aus der gleichzeitigen Erhöhung der Stickstoffausscheidung ergibt sich der Schluß, daß es auch zu einem vermehrten Abbau von Proteinen kommt. (FROESCH (12), SPRAGUE (49), SCHULER, DESAULLES und MEIER (44)).

Auf den Mineralstoffwechsel wirken die Corticosteroide durch vermehrte Natriumretention und erhöhte Ausscheidung von Kalium, wahrscheinlich durch ihre Wirkung auf die Nierentubuli, wo eine Rückresorption des Natrium

stattfindet und eine erhöhte Clearance für Kalium eintritt. (DESAULLES, TRIPOD, SCHULER (10), RAISZ, NEELY, SAXON, ROSENBAUM (36)).

Die Corticosteroide werden in der Nebennierenrinde gebildet, die vorwiegend mineraloaktiven Hormone in der Zona glomerulosa, die vorwiegend glucoaktiven in der Zona faszikulata. (DEANE und GREEP (8)).

Die Steuerung der Hormonbildung geht von der Hypophyse aus durch das corticotrope Hormon ACTH. Die Steuerung der Corticosteroide durch ACTH bezieht sich jedoch nicht, oder zumindest nur in ganz geringem Maße, auf das Aldosteron. (LUETSCHER (23), RAUSCHKOLB, FARRELL und KOLETSKY (37)).

Corticoidbestimmungen, die im Urin schwangerer Frauen durchgeführt wurden, ergaben, daß während der Schwangerschaft steigende Mengen Corticoide ausgeschieden werden. (VENNING et al. (61)).

Bestimmungen von Aldosteron, Cortison und Cortisol im Verlauf normaler Schwangerschaften ergaben nach STARK (54) kontinuierlich ansteigende Werte bis zur Geburt. Die Erhöhung erfolgte im Mittel bei Cortison von 15 μ g auf 110 μ g/die, bei Cortisol von 25 μ g auf 75 μ g/die und bei Aldosteron von 5 μ g auf 90 μ g/die, sodaß die Ausscheidung gegen Ende der Schwangerschaft etwa das 10-20 fache der Ausscheidung von Nichtschwangeren beträgt. (STARK (53, 54), STAEMMLER (51)).

Daraus erhob sich die Frage, auf Grund welcher Veränder-

ungen es in der Schwangerschaft zu einer vermehrten Hormonausscheidung und -Bildung der Nebennierenrindenhormone kommt.

Infrage käme eine erhöhte Sekretion der mütterlichen Nebennierenrinde (REZENDE (39)), wie auch eine Bildung durch die kindlichen Nebennieren, oder eine extraadrenale Quelle, wie die Plazenta. Es käme aber auch ein verminderter Katabolismus der Hormone im mütterlichen Organismus in Betracht, wobei offen bleibt, ob eine Veränderung in Konjugation oder Clearance ebenfalls eine Rolle spielt.

Die Frage, in wieweit die Plazenta als Bildungsstätte von Nebennierenrindenhormonen in der Schwangerschaft verantwortlich zu machen ist, läßt sich am besten bei den Fällen bei Morbus Addison, bei denen die Frauen, die mit Nebennierenrindenhormonen substituiert wurden, schwanger wurden, studieren, da ja hier die Nebennierenrinden sicher zerstört sind.

PLOTZ (34) berichtet über den Verlauf von 72 Schwangerschaften bei Morbus Addison-Patientinnen und fand in der Frühschwangerschaft fast immer eine Verschlechterung, während in der Spätschwangerschaft eine Besserung beobachtet wurde. Trotz des Ausfalls der mütterlichen Nebennierenrinde sei die Corticoidausscheidung im letzten Trimester wie in der normalen, ungestörten Schwangerschaft angestiegen. Die Plazenta wäre demnach in der Lage, den Ausfall an Steroidhormonen der Neben-

nierenrinde voll zu decken.

Diese Arbeit steht im Widerspruch zu den übrigen Untersuchungen. Alle Morbus Addison-Patientinnen mußten bei einer Gravidität substituiert werden wie vor der Schwangerschaft.

KAISER (19) berichtet in einer Arbeit über eine 32-jährige Patientin mit Morbus Addison, die während der Gravidität beobachtet wurde. Die Patientin wurde mit 12,5 mg Cortison /die substituiert. Während der zweiten Hälfte der Schwangerschaft war die Ausscheidung an 17-Ketosteroiden, Corticoiden und Pregnandiol niedrig. Bei Absetzen der Cortisonmedikation trat eine schwere Stoffwechselstörung ein. Das zeigt, daß die Plazenta nicht in der Lage ist, die fehlende Hormonproduktion zu ersetzen.

SZINNAI und MOLNÁR (58) berichten über einen Fall von Schwangerschaft bei Morbus Addison, bei dem im letzten Drittel der Gravidität Cortisol im Plasma fehlte und die Aldosteronausscheidung sehr niedrig war. Die Besserung während der Gravidität bei Morbus Addison-Patientinnen führen sie auf die Wirkung der Plazentahormone zurück.

JAILER und KNOWLTON (17) beschreiben den Verlauf einer Gravidität bei einer Morbus Addison-Patientin, bei der die 17-Ketosteroide im Urin von 4,5 mg auf 9,9 mg /die anstiegen und post partum wieder auf 1,9 mg /die abfielen. Ebenfalls wurde die kindliche Ausscheidung untersucht. Sie war gering und fiel post partum ab, wie

bei normalen Neugeborenen. Wenn die kindliche Nebenniere die Funktion für die Mutter mit übernommen hätte, hätten höhere Werte vorliegen müssen. Hier war die kindliche Ausscheidung geringer, als die der Mutter. Bei Corticoidbestimmungen, die von BAULIEU, de VIGAN, BRICAIRE und JAYLE (3) bei einer Patientin mit Morbus Addison vorgenommen wurden, die mit Cortisol, bzw. mit Fluorcortison substituiert wurde, fanden sich bei den Untersuchungen von der 18. - 38. Schwangerschaftswoche, niemals Cortison, Cortisol oder Aldosteron im Urin.

KNOWLTON, MODGE und JAILER (20) berichten über vier Patientinnen mit Morbus Addison, die fünfmal schwanger wurden. Vier Schwangerschaften konnten ausgetragen werden, ein Abort trat ein. Bei zwei Frauen wurden die 17-Ketosteroide im Urin bestimmt, sie stiegen während der Gravidität von 1,8 mg auf 7,4 mg /die. Corticoide konnten im Urin nicht nachgewiesen werden.

Bei Nebenniereninsuffizienz tritt nach Gabe von ACTH im ersten Drittel der Gravidität eine Erhöhung der Corticoidausscheidung ein, bei Morbus Addison-Patientinnen (SZINNYAI und MOLNAR (58)) nicht, hier fehlt der Angriffspunkt, die Nebennierenrinde.

Auch BAULIEU, BRICAIRE, JAYLE und de VIGAN (2) konnten nach Belastung mit ACTH bei einer Morbus Addison-Patientin keine Veränderung der Hormonausscheidung beobachten.

Die Stimulierung der Nebennierenrinde durch ACTH betrifft in der Hauptsache die Zona fasciculata, den Bildungsort der Glucocorticoide. Eine Beeinflussung der Aldosteronausschüttung wird nur zu etwa 30 % durch ACTH hervorgerufen.

Untersuchungen hierzu, die RAUSCHKOLB, FARRELL und KOLETSKY (37) an hypophysektomierten Hunden anstellten, zeigten, daß die Produktion von 17-Oxycorticosteron, Corticosteron und 11-Desoxy-17-oxycorticosteron auf etwa 10 % der Kontrollwerte absank, während die Aldosteronproduktion zu 66,5 % erhalten blieb. Die Nebennierenrinde der hypophysektomierten Hunde wies eine starke Atrophie auf, mit Ausnahme der Zona glomerulosa, den Bildungsort der Mineralocorticoide.

Die Befunde, die man bei Frauen, bei denen wegen eines Morbus Cushing eine totale Adrenalektomie durchgeführt wurde, in der Schwangerschaft erhoben hat, sind in sofern nicht ganz beweisend, als man nie sicher weiß, in wie weit man bei einer totalen Adrenalektomie die gesamte Nebennierenrinde entfernt hat, bzw. ob nicht noch irgendwo versprengte Keime der Nebennierenrinde zurückgelassen wurden, die dann kompensatorisch anfangen zu wuchern.

In einer Untersuchung von LAIDLAW, COHEN und GORNALL (22) wird die Ausscheidung von Aldosteron während der Gravidität zweier wegen Morbus Cushing adrenaletomierter Frauen beschrieben. Unter Zufuhr von Cortisol

und entsprechender Diät wurde während der Gravidität etwa 4,4 μ Aldosteron ausgeschieden. Post partal sanken die Werte auf weniger als 0,5 μ /die ab. Die gefundenen Werte betrugen nie mehr als 1/10 der bei gesunden Graviden. Spuren des Aldosterons könnten beim Abbau des zugeführten Cortisols entstanden sein, doch sprechen die Werte von weniger als 0,5 μ /die post partal dafür, daß eine Quelle dagewesen sein muß. Die Verfasser vermuten, daß die Hauptbildungsstätte für Aldosteron außerhalb der Plazenta liegt.

MÖLLER (27) und PALMRICH (32) berichten über Schwangerschaften von zwei Patientinnen, die wegen Morbus Cushing adrenaletomiert wurden. Während der Dauer der Gravidität war Cortisontherapie erforderlich, wie vor der Schwangerschaft. Bei eigenmächtigem Absetzen der Cortisontherapie im dritten Monat traten Insuffizienzerscheinungen der Nebennierenrinde auf. Danach reicht die von einer evtl. zusätzlichen Quelle produzierte Hormonmenge nicht aus für eine ausreichende Substitution.

DELLEPIANE und ANDREOLI (9) berichten über zwei Frauen, die wegen Morbus Cushing adrenaletomiert wurden. Es war, auch während der Schwangerschaft, Substitution mit Desoxycorticosteron, bzw. mit Cortison und NaCl erforderlich.

Auch HILLS, VENNING, DOHAN, WEBSTER jr. und RICHARDSON (16) beschreiben den Verlauf der Schwangerschaften bei zwei adrenaletomierten Frauen. Unter Substitution

mit Cortison und Desoxycorticosteron trat ab 4. Schwangerschaftsmonat eine geringe Erhöhung der Ausscheidung der 17-Ketosteroide ein. Die Ausscheidung der Glucocorticoide erhöhte sich in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft auf das 3-4 fache. Absetzen der Cortisonsubstitution führte zu deutlichen Veränderungen im Elektrolythaushalt. Für die Erhöhung der Hormonausscheidung sind wahrscheinlich Reste der Nebennierenrinde verantwortlich gewesen, die während der Schwangerschaft hypertrophierten.

KRIEGER, GABRILOVE und SOFFER (21) führen die vermehrte Hormonproduktion einer wegen Morbus Cushing adrenaletomierten, schwangeren Patientin auf Reste der Nebennierenrinde, die durch die Gravidität stimuliert wurde, zurück.

Für eine endocrine Funktion der Plazenta sprechen Versuche, die PLOTZ (35) an graviden Ratten durchgeführt hat. Gravide Ratten wurden adrenaletomiert, und zwar eine Gruppe in der ersten, die zweite Gruppe in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft. Die Überlebensdauer betrug in der ersten Gruppe 18,5 Tage, in der zweiten Gruppe 21 Tage, während nichtträchtige Ratten nur 15,2 Tage überlebten. Die in der ersten Hälfte der Gravidität adrenaletomierten Ratten abortierten alle, die in der zweiten Hälfte adrenaletomierten nur eine von zwölf. Das Gewicht der fötalen Nebennieren war bei den adrenaletomierten Müttern höher als bei den Kontroll-

tieren, was auch eine Mehrproduktion der fötalen Nebennieren vermuten lassen könnte.

Auch SAWASAKY und KAJAYAMA (42) fanden während der Gravidität vermehrte Ausscheidung von Corticoiden. Ihre Versuche zeigten eine längere Lebenszeit schwangerer Hamster nach Exstirpation beider Nebennieren beim Vergleich mit adrenaletomierten, nichtschwangeren Tieren. Aus ihren Untersuchungen mit radioaktivem P_{32} geht aber, entgegen der Annahme von PLOTZ (35) hervor, daß die Funktion der Nebennierenrinde gegen Ende der Schwangerschaft relativ reduziert ist. Diese Untersuchungsergebnisse führen die Verfasser zu der Annahme, daß die Plazenta der Bildungsort für Nebennierenrindenhormone ist.

MIGEON, PRYSTOWSKI, GRUMBACH und BYRON (25) konnten beobachten, daß während des Partus die freien Plasma-17-hydroxycorticosteroide ansteigen. Parallel dazu steigen auch die Werte der ausgeschiedenen Uringluocorticoide an. Als Ursache für diesen Corticoidanstieg dürfte der Stress durch die Wehentätigkeit und die Geburt infrage kommen. Die gleiche Beobachtung wurde bei Sectio caesarea gemacht, doch lagen die Werte niedriger als bei normalem Partus. Im Nabelschnurblut fanden sich bei Sectiokindern signifikant niedrigere Werte als bei Kindern nach normalem Partus. Die Werte erreichten aber nie mehr als $1/5 - 1/2$ der Werte im mütterlichen Blut.

Auch MANNHERZ, JUCHEM und PAUL (24) fanden bei Untersuchungen an gesunden Gebärenden unter der Geburt eine stark erhöhte Ausscheidung von Harn corticoiden mit einem Mittelwert von 292 γ , die in den ersten Wochenbettstagen auf einen Mittelwert von 50 γ zurückging. Sie deuten die erhöhte Corticoidausscheidung als Stressfolge.

Weitere Untersuchungen, die bei Patientinnen mit Gestosen gemacht wurden, zeigten eine geringere Ausscheidung von Cortison, Cortisol und Aldosteron als gesunde Schwangere. Die gleichzeitig mitbestimmte Ausscheidungsmenge von Kalium und Natrium im Urin, ließ keine Unterschiede zwischen Nichtschwangeren, Schwangeren und Patientinnen mit Gestosen erkennen. (STARK (54)). DÄSSLER (6) untersuchte bei 19 Patientinnen mit leichten, und 12 Patientinnen mit schweren Gestosen die Ausscheidungsmengen an freien und konjugierten 17-Hydroxycorticosteroiden im Harn. Die Ausscheidungsmengen und Maßzahlen beider Fraktionen zeigten die gleichen, statistisch signifikanten Veränderungen gegenüber Nichtschwangeren, wie eine Gruppe von 41 gesunden Spätschwangeren. Daraus folgert DÄSSLER, daß die schwangerschaftsbedingten Veränderungen des Nebennierenrinden-Hormonstoffwechsels im Bereich der Glucocorticoide eintreten.

Die Untersuchungen, die bei Patientinnen mit Eklampsien

durchgeführt wurden, ergaben Werte der Hormone, die nicht höher lagen als bei nichtschwangeren Frauen. (STARK (54)).

Es scheint sich hierbei möglicherweise um einen Erschöpfungszustand der Nebennierenrindenfunktion zu handeln, wie BARTOLOMEI und ONNIS (1) in ihren Untersuchungen an Nebennierenrinden an unter der Geburt verstorbenen Frauen zeigen konnten.

Die funktionsanalytischen Corticoiduntersuchungen, die STAEMMLER (51) durchgeführt hat, deuten darauf hin, daß der Einbau der Plazenta in den Organismus in der Frühschwangerschaft zu einer vorübergehend unzureichenden Stimulation der Nebenniere führen kann, was sich als Hyperemesis gravidarum äußert. Aus den Ergebnissen bei Nephropathia gravidarum folgert STAEMMLER, daß von der Plazenta mineraloaktive Verbindungen abgegeben werden, die für die Mutter, wohl infolge der versagenden interrenalen Leistung, toxisch sind, und auch die Frucht schädigen können.

Zum Nachweis der Steroidbildung in der Plazenta wurden Durchströmungsversuche an menschlichen Plazenten durchgeführt.

TROEN (60) konnte feststellen, daß die Plazenta nach der Durchströmung mehr Corticoide enthielt, als nach Gehalt des mütterlichen und kindlichen Blutes in der Plazenta zu erwarten gewesen wäre. Die Plazenten wurden mit modifizierter Tyrodelösung durchströmt, die Peni-

cillin und Streptomycin enthielt, bei einer Temperatur von $37 - 38^{\circ}\text{C}$ und atmosphärischer Umgebung. Die Porter-Silber-Chromogene erreichten nach der Durchströmung Werte von $4,14\gamma/\text{g}$ Plazenta für die freien, $4,79\gamma/\text{g}$ Plazenta für die konjugierten Porter-Silber-Chromogene, gegenüber $0,37\gamma/\text{g}$ Plazenta, bzw. $0,59\gamma/\text{g}$ Plazenta der nicht durchströmten Plazenten.

Progesteron wird heute als Vorstufe der Corticoide aufgefaßt, bzw. ist die Synthese der Corticoide aus Cholesterin über Progesteron in vitro möglich. Plazenten, die mit Progesteron durchströmt wurden, enthielten mehr Corticoide, als die ohne Zusatz durchströmten.

DAVIS, PLOTZ, LE ROY, GOUL und WERBIN (7) konnten eine Biosynthese der Corticosteroide aus Progesteron in der Plazenta nachweisen.

Incubationsversuche von SCHMIDT und KYANK (43) zeigen, daß mit Progesteron incubierte Plazenta vermehrte Absorption (Max. bei $240 \text{ m}\mu$) in Höhe von DOC und 17-Oxy-11-desoxycorticosteron aufweist, gegenüber nicht mit Progesteron incubierter. Eine deutliche Vermehrung von Cortison und Cortisol konnte nicht nachgewiesen werden. Danach ist eine Bildung von Nebennierenrindenhormonen in vitro möglich.

ENDRŐCZI, TELEGDY und MARTIN (11) incubierten frisches Plazentagewebe in Blut-Tyrode-Lösung und konnten durch Papierchromatographie Cortison, Corticosteron und drei unbekannte Steroide nachweisen. Wurde Plazentagewebe mit Cortisol incubiert, so traten 4 neue Δ^4 -3-Ketoste-

roide auf. Bei der Zugabe von Progesteron trat eine gesteigerte Cortisolsynthese auf, bei Zugabe von Cortison wurde kein Cortisol gebildet und die Synthese von Corticosteron wurde nicht beeinflusst. Die Plazenta ist danach befähigt, aus Progesteron Cortisol zu synthetisieren.

Bei Versuchen, die angestellt wurden, um Corticoide in der Plazenta zu bestimmen, fanden JOHNSON und HAINES (18) in der Plazenta des Menschen viel weniger Hormon als in Nebennierenrindengewebe.

JOHNSON und DE COURCY (5) konnten Cortisol und Cortison in einer Menge von 140 γ und 450 γ pro kg Plazentafrischgewicht nachweisen.

In umfangreichen Versuchen, die BERLINER, JOHNES und SALHANICK (4) an Extrakten von 9 kg Plazenta anstellten, konnten sie pro kg Plazentagewebe 4 γ Cortisol, 90 γ Cortison und 3 γ Aldosteron nachweisen.

SALHANICK, NOALL, ZARROW und SAMUELS (41) fanden etwa 1 mg Progesteron pro kg frischen Plazentagewebes, während PEARLMAN und CERCEO (33) aus einem Acetonextrakt von 836 kg Plazenta 0,06 mg Progesteron ~~gewinnen~~ gewinnen konnten.

Eine Zusammenfassung der gefundenen Hormonmengen in menschlichem Plazentagewebe findet sich in der nachfolgenden Tabelle.

μ bzw.mg/kg Plazenta

	Cortison	Cortisol	Aldo- steron	Cortico- steron	Proge- steron
Berliner u.Mitarb.	90μ	4μ	3μ	45μ	-
Johnson u.Mitarb.	450μ	140μ	0	0	-
Salhanick	-	-	-	-	1 mg
Pearlman	-	-	-	-	0,06mg

TELEGDY, ENDRÖCZI und HUSZAR (59) untersuchten Plazenten von Hunden, Ratten, Meerschweinchen und Katzen auf den Gehalt an Cortison und die Bildungsmöglichkeit von Cortison aus Progesteron. Die Plazenten von Hunden, Ratten und Meerschweinchen enthielten Cortison und waren im Experiment auch zu einer Synthese aus Progesteron befähigt. In der Katzenplazenta ließ sich aber weder Cortison noch ein anderes Corticoid nachweisen. Danach scheinen strukturelle Unterschiede der Plazenten für den Gehalt und die Synthese von Hormonen eine wesentliche Rolle zu spielen, die von Tierart zu Tierart unterschiedlich ist.

Untersuchungen, die zur Bestimmung des Hormongehaltes der Nebennieren angestellt wurden, ergaben, daß die Ne-

bennieren einen etwa zehn- bis tausendfachen Gehalt an Hormonen aufweisen, gegenüber der Plazenta.

Die nachfolgende Tabelle nach NEHER (28) zeigt den Gehalt der Nebennieren an Corticosteroiden, wobei zu berücksichtigen ist, daß sich die Werte jeweils auf eine Nebenniere beziehen, deren Gewicht im Mittel etwa 10 - 12 g beträgt. Das Gewicht der Nebennierenrinde macht ungefähr 80 - 90 % des Gesamtgewichtes der Nebenniere aus.

Gehalt einer Nebenniere
an Corticosteroiden in μ . (NEHER (28)).

Cortison	Cortisol	Aldosteron	Corticosteron
0,2 - 2,0	8 - 30,6	<0,3 - 2,0	4,6 - 52

Die Ergebnisse der Autoren veranlaßten uns, die Frage zu stellen, ob die Plazenta während der Schwangerschaft als Produktionsstätte für die Bildung von Corticosteroiden verantwortlich zu machen ist.

Wir untersuchten deshalb Extrakte von Plazentagewebe auf ihren Gehalt an Cortison, Cortisol, Corticosteron und Aldosteron.

M e t h o d e

Die Aufarbeitung des Plazentagewebes geschah im Wesentlichen nach den Angaben von NEHER (28), die dieser für die Aufarbeitung des Nebennierengewebes angegeben hat.

Für unsere Versuche verarbeiteten wir jeweils 1000 g Plazenta. Ca. 3 Plazenten ohne Eihäute, Nabelschnur und große Gefäße ergaben 1000 g Material.

Die Plazenten wurden im Multimix homogenisiert und dann über Nacht, mindestens 12 Stunden, mit 3 Liter Aceton (Aceton : Wasser / 80 : 20) gerührt. Unter Zusatz einiger ccm Octylalkohol (ohne Zusatz trat starke Schaumentwicklung auf) wurde das Aceton abgenutscht.

Die Plazentarückstände wurden nochmals eine Stunde mit 80 % Aceton gerührt und anschließend abgenutscht.

Der Acetonextrakt, etwa 5 Liter, wurde im Wasserbad bei 60°C eingeeengt unter Zuhilfenahme der Wasserstrahlpumpe, was auf etwa 2 1/2 Liter möglich war.

Diese 2 1/2 Liter wurden auf zwei Scheidetrichter verteilt und über Nacht bei +4°C im Kühlschrank aufbewahrt. Dadurch setzte sich eine klare Fettschicht ab (je kg unterschiedliche Menge), die vom Acetonextrakt getrennt und gesondert (in der Tiefkühltruhe) aufbewahrt wurde.

Der Acetonextrakt wurde 3 x je 20 Minuten mit 500 ccm Chloroform, unter Zusatz von 100 ccm gesättigter NaCl-Lösung, extrahiert. Ohne NaCl-Zusatz trat starke Emul-

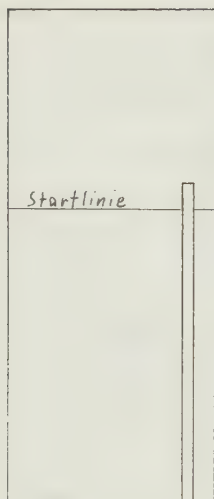
sionsbildung ein und eine Trennung war nicht möglich. Nach Entwässern der Chloroformlösung mit Natriumsulfat und Filtrieren, wurde sie im Wasserbad bei 60°C und Wasserstrahlpumpe eingedampft. Es blieb ein Rest von ca. 10 - 15 ccm der Chloroformlösung.

Dieser Rest wurde mit 250 ccm Hexan aufgenommen und mit 250 ccm 70 % igem Aethylalkohol ausgeschüttelt zur Entfernung des überschüssigen Fettes, da die Extrakte sonst zu viel Neutralfett enthalten würden. Die Aethylalkohollösung wurde noch 4 x gegen Hexan ausgeschüttelt. Nachwaschen der Hexanlösung nochmals mit 250 ccm 70 % igem Aethylalkohol.

Die Aethylalkohollösung, 500 ccm, wurde 3 x je 20 Minuten mit 150 ccm Chloroform unter Zusatz von 10 ccm gesättigter NaCl-Lösung (ohne NaCl-Zusatz Emulsionsbildung) extrahiert. Die Chloroformlösung wurde wieder mit Natriumsulfat entwässert, filtriert und im Wasserbad bei 60°C und Wasserstrahlpumpe eingedampft. Der nun verbleibende Rest ließ sich im Hochvacuum bei 70°C vollständig eindampfen. Die so erhaltenen Extrakte wurden in Aceton gelöst und in tarierte Glaschen übergespült. Nach erneutem, vollständigem Trocknen konnte die Substanzmenge gewogen werden.

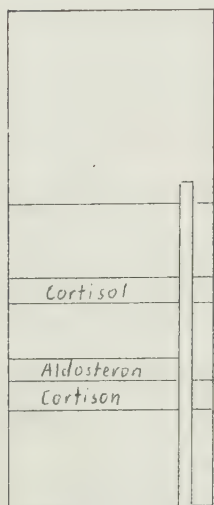
Der so gewonnene Extrakt wurde zur Trennung von Cortisol, Cortison und Aldosteron papierchromatographisch aufgetrennt.

Zur Chromatographie benutzten wir das System nach Zeffaroni. Wir verwendeten Whatmanpapier No 1 in einer



Größe von 46 x 19 cm, das mit 30 % Formamid in Aceton präpariert wurde. Der in Methanol-Chloroform (1:1) gelöste Extrakt wurde mit Mikropipette gleichmäßig, strichförmig, etwa 10 - 12 mg pro Blatt, auf den breiten Teil des Blattes aufgetragen, unter Verwendung von etwa 0,1 ccm Lösungsmittel pro Blatt. Als Vergleichssubstanz wurde auf den schmalen Streifen Cortison- und Cortisol-Lösung in Methanol aufgetragen. Um die Lösungsmittelfront

zu kennzeichnen, wurde zusätzlich ein Tropfen Sudan III aufgetragen, das mit dem Lösungsmittel zum unteren Rand



wandert. Die Blätter wurden in Chromatographiegefäße gehängt, die am Boden mit formamidgesättigtem Chloroform gefüllt waren. Von der Rinne, in der die Papierstreifen hingen, ließen wir nun ebenfalls formamidgesättigtes Chloroform auf die Streifen einwirken, bei 25°C. Nach 2 1/2 - 3 Stunden befand sich die Lösungsmittelfront am unteren Rand. Das Papier wurde aus den Trögen genommen und sofort bei UV-Licht einer Wellenlänge von 240 mμ die Ban-

den eingezeichnet, im Vergleich zu den Testsubstanzen. Da Aldosteron etwas langsamer wandert als Cortison, muß es dicht oberhalb der Cortisonbande liegen.

Die Papierstreifen wurden anschließend für 4 Stunden im Lufttrockenschrank bei 35°C getrocknet. Danach wurden die Banden gekennzeichnet und ausgeschnitten, in Eluiergefäße gehängt und mit Methanol 2 x 20 Minuten eluiert. Das Filtrat wurde in Rundkolben im Hochvacuum im Wasserbad bei 60°C eingedampft, der Rückstand in Aceton gelöst und in kleine Gläschen übergespült, dann im Wasserbad bei 60°C unter Stickstoffzuleitung und Bewegung getrocknet. Nochmals in Aceton gelöst und in austarierte Gläschen übergespült und in gleicher Weise getrocknet und gewogen.

Zur Trennung von Cortison und Aldosteron benutzten



wir die Methode nach Bush-C, die gleichzeitig zur quantitativen Bestimmung diente.

Von den oben erhaltenen Extrakten gelangten parallel je 100γ und 500γ , wenn es die Extraktmenge gestattete, oder voraussichtlich nur eine geringe Aldosteronmenge erwartet wurde, auch noch 1000γ , zur absteigenden Papierchromatographie, parallel zu $0,5-1-2-3-4-5\gamma$ Cortisol und 10γ Cortison.

Der Extrakt wurde in soviel Metha-

nol-Chloroform, 1:1, gelöst, daß eine 2 % ige Lösung entstand. Entsprechend 100 γ und 500 γ Substanz wurde auf benachbarte Streifen getropft, parallel dazu Cortisol und Cortison. Die Streifen wurden in einen Trog gehängt, der gut mit oberer und unterer Phase des Bush-C-Systems gesättigt war. (Bush-C-System = Toluol:Essigester:Methanol:Wasser = 45:5:25:25). Über Nacht wurde bei konstanter Temperatur, bei der chromatographiert werden sollte, (25°C), aequilibriert. Am nächsten Morgen ließen wir die obere Phase fließen, die Lösungsmittelfront erreichte in 1 3/4 Stunden den unteren Rand. (Die Lösungsmittelfront wurde wieder durch einen Tropfen Sudan III gekennzeichnet.)

Zur Auswertung der Chromatogramme wurden zwei kombinierte Farbreaktionen benutzt, von denen die eine die reduzierende α -Ketol-Seitenkette anzeigt, die andere die Δ^4 -3-Keton-Gruppierung des Aldosterons.

Im Zaffaroni-System laufen Aldosteron und Cortison in der gleichen Bande, Cortisol wandert langsamer und liegt in einer höheren Bande. Mit Hilfe der Papierchromatographie nach Bush-C wird Cortisol von Aldosteron plus Cortison getrennt.

Die Blautetrazolium-Reaktion wurde folgendermaßen durchgeführt: Die Chromatogramme wurden schnell durch eine alkalische Blautetrazoliumlösung gezogen und sofort auf eine undurchsichtige, weiße Glasplatte gelegt. Die Auswertung muß in 5 Minuten erfolgen. An den Stellen, wo sich reduzierende Verbindungen befinden, ent-

stehen in kürzester Zeit blaue bis blauviolette Flecken.

Durch die Papierchromatographie nach Zaffaroni wurde Aldosteron von Cortisol getrennt. Im System Bush-C wandert Aldosteron etwa gleichweit wie Cortisol und läßt sich dadurch von Cortisol trennen. Findet sich im Chromatogramm in Höhe von Cortisol ein blauer Fleck, müßte es sich um Aldosteron handeln. Der Extrakt war durch Zaffaroni cortisolfrei.

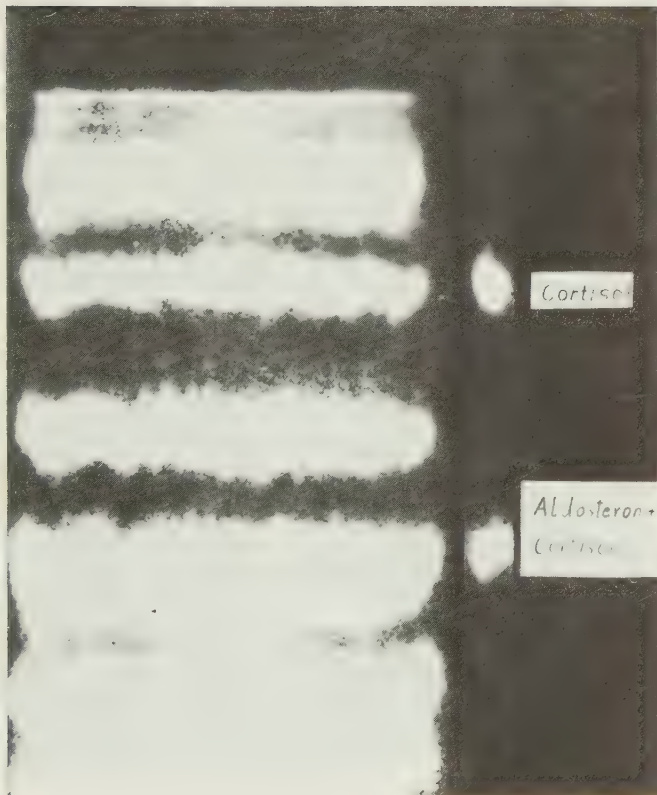
Die quantitative Bestimmung muß visuell durchgeführt werden, durch Vergleich der Farbintensität mit der der entsprechenden Testsubstanz.

Zur Bestimmung der NaOH-Fluoreszenz-Reaktion wurden die Streifen zunächst 1 Stunde liegengelassen und dann im schwachen Luftstrom bei 90°C freihängend getrocknet, in etwa 10 - 20 Minuten.

Bei der Untersuchung mit gefiltertem UV-Licht mit einer Hauptstrahlung von 300 - 370 m μ , zeigen sich anstelle der blauen Flecken bei der Blautetrazolium-Reaktion solche mit gelber Fluoreszenz, sofern es sich um Δ^4 -3-Ketosteroide handelt.

Die Empfindlichkeit der Natronlauge-Fluoreszenz-Reaktion liegt bei 0,1 μ /cm² im Chromatogramm.

Die Konzentration unter UV-Licht wird visuell geschätzt und mit der des Blautetrazolium-Testes verglichen. Die Abweichungen sollen nicht mehr als $\pm$ 25 % betragen.



Photoprint eines Chromatogrammes
nach Zaffaroni



Photoprint eines Chromatogrammes
nach Bush-C

E r g e b n i s s e .

Wir untersuchten zunächst 7 Extrakte von jeweils 1 kg Plazenta nach der oben angegebenen Methode auf Cortisol, Cortison, Corticosteron bzw. 11-Dehydrocorticosteron und Aldosteron. Dabei ergaben sich für die einzelnen Steroide recht unterschiedliche Mengen. Cortison schwankte zwischen 175 γ und 8 γ pro kg Plazentagewebe, bei Cortisol fanden sich Werte zwischen 9 γ und 1 γ pro kg Plazentagewebe. Corticosteron, bzw. 11-Dehydrocorticosteron, sowie Aldosteron konnten wir in keinem Falle nachweisen, wie aus nachfolgender Tabelle zu ersehen ist.

γ Steroid pro kg Plazenta

Probe	Extraktmenge	Cortisol	Cortison	Cortico- steron bzw. steron 11-Dehydro- corticost.	Aldo-
1	41,1 mg	6	42	0	0
2	43,8 mg	5,6	28,5	0	0
3	53,9 mg	9	175	0	0
4	130,0 mg	1,5	50	0	0
5	42,5 mg	1	8	0	0
6	58,0 mg	5,4	138	0	0
7	88,0 mg	5,2	52,5	0	0

Als Ausgangsmaterial benutzten wir teils frische, teils tief eingefrorene Plazenten. Ob die großen Mengenunterschiede von Cortison und Cortisol auf die verschiedene Beschaffenheit des Ausgangsmaterials zurückzuführen ist, kann nicht gesagt werden. Eine Abhängigkeit der Menge des Cortison- und Cortisolgehaltes von der Beschaffenheit des Materials war nicht feststellbar. Es gab bei eingefrorenem Material sowohl hohe als auch niedrige Werte, genau wie bei frischen Plazenten. Auch fand sich keine Abhängigkeit von der Menge des Extraktes, die höchste Menge Cortison fand sich bei einer verhältnismäßig niedrigen Extraktmenge.

Eine sehr differierende Extraktmenge fanden wir auch als Zwischenergebnis bei weiteren Versuchen, bei denen für eine 30 kg-Charge Extrakte von jeweils 1 kg Plazenta hergestellt wurden. Auch hierbei fanden sich Mengen zwischen 13 mg und 170,2 mg Extrakt, ohne daß eine Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial nachzuweisen gewesen wäre, (frische Plazenten oder tiefeingefrorenes Material).

In der Zone, in der Aldosteron nachzuweisen sein mußte, fand sich immer eine UV-Licht absorbierende Substanz, jedoch ohne reduzierende Eigenschaften. Diese Substanz, die wir als X_1 bezeichneten, erwies sich als dem 11-Dehydro-18-hydroxy-corticosteron sehr ähnlich, aber nicht identisch.

Wir nahmen an, daß möglicherweise die Ausgangsmenge des Materials von 1 kg Plazenta zu gering war, um Aldoste-

ron nachweisen zu können, da die Nachweisgrenze der beschriebenen Methoden bei 0,5 γ pro kg liegt.

Um festzustellen, ob nicht doch geringe Mengen Aldosteron im Plazentagewebe nachzuweisen wären, sammelten wir von 30 kg Plazentagewebe 1,559 g Extrakt.

Die Untersuchung der 30 kg-Charge wurde in Zusammenarbeit mit den Forschungslaboratorien der CIBA A.G. in Basel durchgeführt. Sie ergab für Cortison 20,7 γ /kg, für Cortisol 2,7 γ /kg Plazentagewebe, ähnlich wie die Werte bei unseren Versuchen.

Doch auch bei diesen Untersuchungen konnten weder Corticosteron bzw. 11-Dehydrocorticosteron noch Aldosteron nachgewiesen werden.

Eine Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse findet sich in der nachfolgenden Tabelle.

Neutralsteroid e γ /kg Plazentagewebe
(aus 30 kg Plazenta) (29)

Cortisol	2,7
Cortison	20,7
Corticosteron	< 0,2
11-Dehydrocorticosteron	< 0,2
Aldosteron	< 0,2
X ₁ = 16 α -Hydroxytestosteron	35,0
3,11-Diketo-17 α ,20 β - und 20 α -21-trihydroxy- Δ^4 -pregnen	15,0

Die papierchromatographische Untersuchung erbrachte auch hier große Mengen einer UV-Licht absorbierenden, nicht reduzierenden Substanz, wie unser X_1 , die sich nach Rechromatographie kristallisieren ließ und einen Schmelzpunkt von $185 - 187^{\circ}\text{C}$ aufwies. Sie gab Farbreaktionen mit Dinitrophenylhydrazin. Durch IR-Spektrum, Acetylierung, Perjodsäureoxydation und papierchromatographische Analyse wurde der Verdacht erhoben, daß es sich bei dieser Substanz X_1 um $16-\alpha$ -Hydroxytestosteron handeln könnte, was durch Misch-Smp. mit authentischem Material und durch Vergleich der IR-Spektren und der Absorptionsspektren in Schwefelsäure bestätigt werden konnte.

In der 30 kg-Charge fiel das $16-\alpha$ -Hydroxytestosteron in einer Menge von $35,0\text{g/kg}$ Plazenta an.

D i s k u s s i o n .

Wir untersuchten sieben Extrakte von jeweils 1 kg Plazenta und einen Extrakt, der aus 30 kg Plazenta hergestellt wurde, auf den Gehalt an Cortison, Cortisol, Corticosteron bzw. 11-Dehydrocorticosteron und Aldosteron. Wie BERLINER et al. (4) konnten wir in abnehmender Konzentration Cortison und Cortisol nachweisen. Während wir bei unseren 1 kg Extrakten für Cortisol $4,8\gamma/\text{kg}$ fanden, lag die von BERLINER gefundene Menge bei $4\gamma/\text{kg}$. Cortison fand BERLINER in einer Menge von $90\gamma/\text{kg}$, unsere Werte lagen bei $70,5\gamma/\text{kg}$. Die Untersuchung unserer 30-kg-Charge erbrachte für Cortisol $2,7\gamma/\text{kg}$, für Cortison $20,7\gamma/\text{kg}$ Plazenta.

Aldosteron, das BERLINER (4) in einer Menge von $3\gamma/\text{kg}$ angibt, konnten wir in keinem Falle nachweisen, auch nicht bei der Untersuchung des Extraktes von 30 kg Plazentagewebe.

Die höchsten Konzentrationen wies in jedem Falle, wie auch bei BERLINER, das Cortison auf, wobei die Streuung von Plazenta zu Plazenta recht erheblich war (8γ bis $175\gamma/\text{kg}$ Plazentafrischgewebe).

Die Cortisolwerte waren deutlich niedriger als die des Cortisons (2γ bis $9\gamma/\text{kg}$ Plazentafrischgewebe).

Der Unterschied der gefundenen Mengen könnte begründet sein durch die verschiedene Beschaffenheit des Ausgangsmaterials. BERLINER (4) verwendete nur tiefgefrorene Plazenten, während wir auch z.T. frisches

Gewebe verarbeitet.

Woran die großen Schwankungen der Werte für Cortison und Cortisol bei den 1 kg-Extrakten liegen, läßt sich nicht sagen, doch könnte eine variable Konzentrations- oder Retentionsfähigkeit des placentaren Gewebes für Corticoide eine Rolle spielen.

Corticosteron bzw. 11-Dehydrocorticosteron konnten wir weder bei den Einzelversuchen, noch in der 30 kg-Charge nachweisen. BERLINER (4) gibt die gefundene Menge mit 45 μ /kg Plazenta an.

SIBULSKY und VENNING (57) konnten in ausgedehnten Versuchen über die Bildungsmöglichkeit von Corticosteroiden in der menschlichen Plazenta ebenfalls weder 11-Dehydrocorticosteron noch Aldosteron nachweisen. Sie verwendeten für ihre Untersuchungen entwässertes Gewebe. Die von ihnen gefundenen Werte für Cortison und Cortisol liegen deshalb auch bedeutend höher, als die in unseren Versuchen gefundenen Mengen pro kg Plazentagewebe.

Die in unseren Versuchen gefundene UV-Licht absorbierende, nicht reduzierende Substanz, die sich durch die umfangreichen Untersuchungen der CIBA A.G., Basel, als 16 α -Hydroxytestosteron erwies, wurde auch von SIBULSKY und VENNING (57) beobachtet. Es scheint sich auch dabei um 16 α -Hydroxytestosteron zu handeln.

Nach den Untersuchungen von RYAN (40) ist dieses 16 α -Hydroxytestosteron als ein Precursor des Östriols, bzw. der Östrogene anzusehen.

Beim Vergleich der in der Plazenta gefundenen Corticoidwerte mit denen, die in der Nebenniere gefunden wurden, zeigt sich, daß die Konzentrationen in der Nebenniere um das zehn- bis tausendfache höher liegen als in der Plazenta. Dabei fällt auf, daß in der Nebenniere hohe Werte für Cortisol zu finden sind, während die Werte für Cortison wesentlich niedriger liegen. In der Plazenta ist das Verhältnis umgekehrt, hier finden wir immer höhere Werte für Cortison als für Cortisol. Eine Erklärung für die Differenz zwischen Nebenniere und Plazenta kann möglicherweise nach den Untersuchungen von HAINES (15) in der Methode der Aufarbeitung des Gewebes liegen. Da es eine relativ lange Zeit dauert, bis das gesamte Plazentagewebe verarbeitet ist, kann es während dieser Zeit zu einer Oxydation der OH-Gruppe am C₁₁-Atom kommen, sodaß hierdurch mehr Cortison resultiert.

Die niedrigen Hormonkonzentrationen in der Plazenta geben Anlaß zu der Frage, ob die Plazenta zur Bildung von Corticosteroiden befähigt ist, oder ob der Hormongehalt Ausdruck für eine Speicherung der Hormone ist. MIGEON, BERTRAND und WALE (26) konnten nach Injektion von radioaktivem Cortisol zeigen, daß in der Plazenta noch radioaktives Cortisol nachzuweisen war, als dieses im Blut nicht mehr vorhanden war, was für eine Retention sprechen würde.

Durchströmungs- und Incubationsversuche von TROEN (60), ENDROCZI, TELEGDY und MARTIN (11) und SCHMIDT und KYANK

(43) bewiesen, daß eine Corticoidsynthese in der Plazenta in vitro möglich ist. Die Mengen, die durch die Plazenta in vivo gebildet werden, sind aber so gering, daß sie mit den heutigen Untersuchungsmethoden im Blut bzw. im Urin nicht erfaßt werden können.

Unsere Ergebnisse möchten wir so interpretieren, daß die Plazenta in der Lage ist, Corticosteroide zu speichern, sie jedoch nicht in ausreichender Menge für den Organismus zu synthetisieren vermag.

Z u s a m m e n f a s s u n g.

Es wurden sieben Extrakte von jeweils 1 kg und ein Extrakt von einer 30 kg-Charge Plazentagewebe auf den Gehalt an Cortison, Cortisol, Corticosteron bzw. 11-Dehydrocorticosteron und Aldosteron untersucht, nach der Methode, die von NEHER (28) für die Aufarbeitung von Nebennierengewebe zur Corticosteroidbestimmung angegeben wurde.

Cortison und Cortisol konnten nachgewiesen werden, im umgekehrten Mengenverhältnis wie es in der Nebenniere zu finden ist.

Mit der angegebenen Methode konnten Corticosteron bzw. 11-Dehydrocorticosteron und Aldosteron nicht nachgewiesen werden.

Eine UV-Licht absorbierende, nicht reducierende Substanz konnte durch die weiteren Untersuchungen durch die CIBA A.G. in Basel als 16 α -Hydroxytestosteron identifiziert werden.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s .

1. Bartolomei, G. e A. Onnis. Il corticosurrene nelle tossicosi gravidanzae (Quadri istomorfologici ed istochimici). Attualità Ostetr. e Ginecol. 1, 63-102 (1955).
Ref.: B. Gyn. 60, 343
2. Baulieu, E. E., H. Bricaire, M. F. Jayle and M. de Vigan. Lack of secretion of 17-Hydroxycorticosteroids in a pregnant woman with Addison's disease. J. Clin. Endocrinology and Metabolism 16, 690-692 (1956)
3. Baulieu, E. E., M. de Vigan, H. Bricaire and M. F. Jayle. Lack of plasma cortisol and urinary aldosterone in a pregnant woman with Addison's disease. J. Clin. Endocrinology and Metabolism 17, 1478-1482 (1957)
4. Berliner, D. L., J. E. Jones and H. A. Salhanick. The isolation of adrenal-like steroids from the human placenta. Journal of Biological Chemistry 223, 1043-1053 (1956)
5. De Courcy, C., C. H. Gray and J. R. Lunnon. Adrenal cortical hormones in human placenta. Nature 170, 494 (1952)
6. Dässler, C. G. Die Ausscheidung von Porter-Silber-Chromogenen bei Praeeklampsie. Zentralblatt für Gynäkologie 35, 1234 (1963)

7. Davis, M.E., E.J. Plotz, G.V. Le Roy, R.G. Goul and H. Werbin. Hormones in human reproduction: Metabolism of progesterone. *Americ. J. Obstetr. Gynec.* 72, 740 (1956)
8. Deane, H.W. and R.O. Greep. Cytochemical study of adrenal cortex in hypo- and hyperthyroidism. *Endocrinology* 41, 243-257 (1947)
9. Dellepiane, G. et C. Andreoli. Grossesse chez les femmes surrénalectomisées pour maladie de Cushing. *Gynéc. prat.* 12, 231-244 (1961)
10. Desaulles, P., J. Tripod und W. Schuler. Wirkung von Elektro cortin auf die Elektrolyt- und Wasserausscheidung im Vergleich zu Desoxycorticosteron. *Schweiz. Med. Wochenschrift* 83, 1088-1089 (1953)
11. Endröczy, E., G. Telegdy and J. Martin. Analysis of Δ^4 -3-Ketocorticoids in human placenta by paper chromatographie. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 14, 311 (1958). Ref.: B. Phys. 204, 319
12. Froesch, E.R., A.I. Winegrad, A.E. Renold and G.W. Thorn. Mechanism of the glucosuria produced by the administration of steroids with glucocorticoid activity. *J. clin. Invest.* 37, 524-532 (1958)
13. Fruton, J.S. and S. Simmonds. Chemistry and Metabolism of Steroids. *General Biochemistry*, 2. Aufl. New York, s. 947 (1958)

14. Gross, F. Extraadrenale Wirkungen von Aldosteron.
Deutsche Med. Wochenschrift 86, 1989-
1995 (1961)
15. Haines, W. J. Studies on the biosynthesis of adrenal
cortex hormones. Recent Progress in
Hormone Research 7, 255-299 (1952)
16. Hills, A. G., E. H. Venning, F. C. Dohan, G. D. Webster jr.
and E. M. Richardson. Pregnancy and adre-
nocortical function: endocrine studies
of pregnancy of occurrence in two adre-
nal-deficient women. J. clin. Investig.
33, 1466-1480 (1954)
17. Jailer, J. W. and A. J. Knowlton. Simulated adreno-corti-
cal activity during pregnancy in an
Addisonian patient. J. clin. Investig.
29, 1430 (1950)
18. Johnson, R. H. and W. J. Haines. Extraction of adrenal
cortex hormone activity from placental
tissue. Science 116, 456-457 (1952)
19. Kaiser, J. H. Electrolyte and steroid metabolism in
a pregnant Addisonian. J. clin. Endocri-
nology 16, 1251-1261 (1956)
20. Knowlton, A. I., G. H. Modge and J. W. Jailer. Pregnancy in
Addison's disease. J. clin. Endocrinol.
9, 514-528 (1949)
21. Krieger, D. T., J. L. Gabrilove and L. J. Soffer. Adrenal
function in a pregnant bilaterally
adrenalectomized woman. J. clin. Endocrin.
20, 1493-1502 (1960)

22. Laidlaw, J.C., M. Cohen and A.G. Gornall. Studies on the origin of aldosterone during human pregnancy. *J. clin. Endocrinology and Metabolism* 18, 222-225 (1958)
23. Luetscher, J.A. Studies of aldosterone in relation to water and electrolyte balance in man. *Recent Progress Hormone Res.* 12, 175-184 (1956)
24. Mannherz, K.H., K.H. Juchem und R. Paul. Die Ausscheidung cortisonähnlicher Substanzen während Cyclus, Geburt und Wochenbett. *Archiv für Gynäkologie*, Bd. 185, Heft 4
25. Migeon, C.J., H. Prystowsky, M.M. Grumbach and M.C. Byron. Placental passage of 17-hydroxycorticosteroids: comparison of the levels in maternal and fetal plasma and effect of ACTH and hydrocortisone administration. *J. clin. Invest.* 35, 488-493 (1956)
26. Migeon, C.J., J. Bertrand, P.E. Wale, R.S. Stempfel and H. Prystowsky. Metabolism and placental transmission of cortisol during pregnancy, near term. *Ciba Found. Coll. Endocrinol.* 11, 338-356 (1957)
27. Möller, H. Schwangerschaft nach subtotaler Adrenalektomie. *Zentralblatt für Gynäkologie* 2, 1666 (1961)
28. Neher, R. Determination of individual adrenocortical steroids. *Advanc. clin. Chem.* 1, 127-192 (1958)

29. Neher, R. und G. Stark. Nachweis von Corticosteroiden in menschlicher Plazenta und Isolierung von 16α -Hydroxytestosteron. *Experientia* 17, 510 (1961)
30. Neher, R. und A. Wettstein. Isolierung und Konstitutionsermittlung weiterer Pregnan-Verbindungen aus Nebennieren. *Helv. chim. Acta* 39, 2062-2088 (1956)
31. Neher, R. und A. Wettstein. Isolierung und Identifizierung neuer Nebennieren-Steroide; Charakterisierung weiterer Inhaltsstoffe. *Helv. chim. Acta* 43, 1171-1191 (1960)
32. Palmrich, A. H. Entbindung nach subtotaler bilateraler Adrenalektomie bei Morbus Cushing. *Zentralblatt für Gynäkologie* 2, 1752 (1960)
33. Pearlman, W. H. and E. Cerceo. The Isolation of C_{21} Steroids from Human Placenta. *J. biol. Chem.* 194, 807-813 (1952)
34. Plotz, J. Die akute und chronische Nebenniereninsuffizienz in der Schwangerschaft. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 845 (1953)
35. Plotz, J. Nebenniereninsuffizienz nach Schwangerschaft. *Klinische Wochenschrift* 831-837 (1953)
36. Raisz, L. G., W. F. Mc Neely, L. Saxon, J. D. Rosenbaum. The effects of cortisone and hydrocortisone on water diuresis and renal function in man. *J. clin. Invest.* 36, 767-779 (1957)

37. Rauschkolb, E. W., J. L. Farrell and S. Koletsky. Aldosterone secretion after hypophysectomie. *Am. J. Physiol.* 184, 55-58 (1956)
38. Reichstein, T. Chemistry of cortical hormones. *Schweizer med. Wochenschrift* 80, 169 (1950)
39. Rezende, J. Considerations on the placental steroid-genesis. *Rev. Ginec. (Rio de Janeiro)* 102, 595-606 (1958). Ref.: *Berichte über die ges. Gynäkologie und Geburtshilfe* 67, 319 (1959)
40. Ryan, K. J. Hormones of the placenta. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 84, 1695-1713 (1962)
41. Salhanick, H. A., M. W. Noall, M. X. Zarrow and L. T. Samuels. The isolation of progesterone from human placenta. *Science* 115, 708 (1952)
42. Sawasaki, C. und M. Kajayama. Über die Extraktion einer NNR-hormonartigen Substanz aus der Plazenta. *J. Jap. Obstetr. and Gynec.* 1, 2, 159 (1954). Ref.: *Zentralblatt für Gynäkologie* 363 (1956)
43. Schmidt, W. und H. Kyank. Die Bildung von Corticoiden aus Progesteron im Plazentahomogenat. *Archiv für Gynaekologie* 193, 109 (1959)
44. Schuler, W., P. Desaulles und N. Meier. Elektrocortin-Wirkung im Glykogen test. *Experientia* 10, 142 (1954)
45. Simpson, S. A., J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Ew und T. Reichstein. Isolierung eines

neuen kristallisierten Hormones aus Nebennieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel. *Experientia* 9,333 (1953)

46. Simpson, S.A., J.F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J.v. Euw, O. Schindler und T. Reichstein. Konstitution des Aldosterons, des neuen Mineralocorticoids. *Experientia* 10,132-133 (1954)

47. Simpson, S.A., J.F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J.v. Euw, O. Schindler und T. Reichstein. Aldosteron. Isolierung und Eigenschaften. *Helv. chim. Acta* 37,1163-1200 (1954)

48. Speirs, R.S., S.A. Simpson and J.F. Tait. Certain biological activities of crystalline electrocortin. *Endocrinology* 55,233-236 (1954)

49. Sprague, R.G. Cortisone and ACTH; a review of certain physiologic effects and their clinical implications. *Amer. J. Med.* 10,567-594 (1951)

50. Staemmler, H.J. Korticoideausscheidung gesunder Frauen. *Archiv für Gynakologie* 182, Heft 4

51. Staemmler, H.J. Untersuchungen über die Regulation des Korticosteroidhaushaltes in der Schwangerschaft und ihre Störungen. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynaekologie* 145,288-309 (1956)

52. Staemmler, H. J. Die endocrinen Beziehungen zwischen Mutter und Frucht. Klinische Wochenschrift 38, 97-103 (1960)
53. Stark, G. Die Ausscheidung von Aldosteron, Cortison und Cortisol bei Nichtschwangeren und Schwangeren in der normalen und pathologischen Gravidität. Arch. Gynäk. 192, 519 (1960)
54. Stark, G. Aldosteron und Schwangerschaft. 9. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in Wiesbaden und Mainz, Seite 40-50 (1962)
55. Stark, G. Zum Aldosteronismus in der Schwangerschaft. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 22, 10 (1962)
56. Swingle, W. W., J. W. Remington, V. A. Drill and W. Kleinberg. Differences among adrenal steroids with respect to their efficacy in protecting adrenalectomized dog against circulatory failure. Am. J. Physiol. 136, 567-576 (1942)
57. Sybulski, S. and E. H. Venning. The possibility of corticosteroid production by human and rat placental tissue in vitro conditions. Canad. J. Biochem. Physiol. 39, 203-214 (1961)
58. Szinnyai, M. und Molnár. Durch Morbus Addison komplizierte Schwangerschaft und Entbindung.

Zentralblatt für Gynäkologie 18,625
(1963)

59. Telegdy, G., E. Endröczy and L. Huszár. Further studies on the corticoid synthesis of the placenta. *Acta physiol. Acad. Sci. Hung.* 17, 57-61 (1960). Ref.: *B. Gyn.* 72, 212
60. Troen, Ph. Perfusion studies of the human placenta. *Recent Progress in the Endocrinology of Reproduction* Academic Press, New York and Boston (1959)
61. Venning, E. H., T. Primrose, L. C. S. Caligaris and I. Dyrenfurth. Aldosterone excretion in pregnancy. *J. clin. Endocrinol. a. Metabolism* 17, 473-482 (1957)
62. Wintersteiner, O., H. M. Vars and J. J. Pfiffner. Chemical investigations on the cortical hormone of the adrenal gland. *J. biol. Chem.* 105, c (1934)

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Prof.Dr.med.Stark für die freundliche
Überlassung des Themas und die stete Unterstützung
bei der Durchführung dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

L e b e n s l a u f .

Am 9. Dezember 1926 wurde ich, Ruth Preußer, als Tochter des Ingenieurs Hans Preußer und seiner Ehefrau Martha, geb. Ischen, in Bielefeld geboren.

Von 1933 besuchte ich die Fröbel-Volksschule zu Bielefeld, bis ich 1937 in die Auguste-Viktoria-Schule, Oberschule für Mädchen zu Bielefeld, umgeschult wurde, an der ich im September 1946 mein Abitur bestand. Von September 1944 bis Januar 1946 wurde meine Schulzeit wegen Arbeitsdienst und Gefangenschaft unterbrochen.

Im Mai 1947 begann ich mein Studium an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. 1948 bestand ich, nach zweisemestrigem Studium der ev. Theologie mein Examen, das für Missionsärzte vorgeschrieben war. Das im Anschluß darauf begonnene Medizinstudium mußte ich für insgesamt 9 Semester unterbrechen, da ich an Tuberkulose erkrankt war. Im Juli 1955 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und im März 1959 die ärztliche Prüfung.

Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich in der med. Poliklinik und der Frauenklinik der Universität Mainz tätig, sowie in der chir. Abteilung der Diakonie-Anstalten, Bad Kreuznach. Die Approbation wurde mir zum 15. November 1960 zuerkannt.

Nach Assistenzarztstätigkeit in der Chir. Abteilung der Diakonie-Anstalten, Bad Kreuznach, bin ich seit Mai 1961 auf der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung dieser Anstalt tätig.

